

中医基于PI3K/Akt/mTOR信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展

杨晨^{1*}, 袁盛河¹, 肖世伟¹, 普勇斌^{2#}

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月20日

摘要

PI3K (磷酸肌醇3激酶)/Akt (蛋白激酶B)/mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶点)信号通路在类风湿关节炎发病过程中起着重要作用, 通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路能够减轻关节炎症, 中医药以其多成分、多靶点的特点在类风湿关节炎的治疗中发挥着重要作用, 本文简要叙述了近年来中医基于PI3K/Akt/mTOR信号通路治疗类风湿关节炎的研究, 以期对类风湿关节炎的治疗及研究提供思路。

关键词

类风湿关节炎, 中医, PI3K/Akt/mTOR信号通路, 研究进展

Research Progress on the Treatment of Rheumatoid Arthritis by Traditional Chinese Medicine Based on the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway

Chen Yang^{1*}, Shenghe Yuan¹, Shiwei Xiao¹, Yongbin Pu^{2#}

¹The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Rheumatology and Immunology Department, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 20th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨晨, 袁盛河, 肖世伟, 普勇斌. 中医基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 916-922. DOI: 10.12677/acm.2024.14123167

Abstract

The PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)/Akt (Protein Kinase B)/mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) signaling pathway plays a significant role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway can alleviate joint inflammation. Chinese medicine plays a vital role in the treatment of rheumatoid arthritis due to its multi-component and multi-target characteristics. This article briefly describes recent Chinese medicine research on the treatment of rheumatoid arthritis based on the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, aiming to provide ideas for the treatment and research of rheumatoid arthritis.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Traditional Chinese Medicine, PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)的发病机制目前尚不明确,其基本病理表现为滑膜炎,其发病机制比较复杂,涉及多种信号通路的异常调控,逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,可并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤、骨折及抑郁症等[1]。如果不及早地诊断并规范治疗,RA带来的问题如关节活动受限、躯体残疾、工作能力丧失、等给患者本人、家庭和社会均造成巨大的经济负担[2],病情严重者丧失劳动力和自理能力,不能正确接受自己的残疾现状,应当引起政府和社会的关注[3]。尽管越来越多的药物特别是生物制剂的使用显著改善了RA患者的疾病活动度和临床结局,但在临床过程中发现,仍有一定比例的患者出现持续疾病活动和影像学进展[4],因此寻找有效的治疗药物和方案仍然是当前研究的重点。

2. PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K (磷酸肌醇 3 激酶)/Akt (蛋白激酶 B)/mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶点)信号通路是细胞内重要的信号通路之一,它参与调控细胞的增殖、代谢、生长、分化、凋亡等多种生命现象,是参与自噬调控的一个重要信号通路,在自噬调控中发挥着重要的作用[5],PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与自噬的启动,活化状态的 mTOR 不仅促进细胞周期主要蛋白的上调,进而加速细胞周期,还可以通过抑制自噬过程,对细胞生长进行调控,调节自噬细胞参与 RA 发生发展过程,可能与 RA 的病情严重程度相关[6],中医以其独特的理论体系和治疗方法,在 RA 的治疗中发挥着不可替代的作用。随着现代医学的发展,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 RA 发病机制中的作用逐渐被揭示,为中医治疗 RA 提供了新的思路。

3. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与类风湿关节炎的关系

细胞自噬(autophagy),又称为细胞自我消化(cellular self-digestion),是真核生物中一种自然生命现象,它涉及细胞内蛋白质与细胞器的降解与再利用,从而维持细胞的代谢和能量平衡,在细胞的废物清除、

结构重建和生长分化过程中,细胞自噬扮演着重要作用[7]。随着类风湿关节炎滑膜炎的发展过程中,尽管自噬作用理论上应诱导滑膜细胞凋亡,但临床观测发现,RA 患者的滑膜细胞并未出现预期的凋亡现象,反而呈现类似肿瘤样变持续增生[8]。PI3K 为 mTOR 的上游传导分子,将其底物 3,4 二磷酸磷脂酰肌醇磷酸化为 3,4,5 三磷酸磷脂酰肌醇,可完全活化 Akt,进一步激活 mTOR, mTOR 作为调节自噬过程启动的关键因子,在活化状态下会抑制自噬的发生[9][10]。任燕群[11]等研究表明麻苧平喘汤可通过干预 PI3K/Akt/mTOR 信号激活肺上皮细胞自噬。mTOR 抑制剂已被认为是治疗自身免疫性疾病如 I 型糖尿病、系统性红斑狼疮和关节炎的有前景的治疗策略,有报道 mTOR 抑制剂西罗莫司或依维莫司抑制 mTOR 通路可减少炎症关节中滑膜破骨细胞的形成,但目前相关数据较少且不良反应发生率较高,仍需进一步的研究[12]。

PI3K/Akt 通路在 RA 滑膜血管新生中起重要作用,还可以激活 mTOR 表达抑制自噬,而 mTOR 可进一步增加缺氧诱导因子 1 α 升高,导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、微血管密度及血管内皮抑素表达增强,加重滑膜炎和滑膜血管新生的形成。抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号传导或其各种单独的组分,可能是一种有前途的方法,用于延缓异常免疫细胞存活,诱导炎症增生性滑膜组织内大量细胞的凋亡,以及抑制关节软骨细胞的凋亡,同时还增强关节软骨的修复[13]-[15]。

4. 中医对 RA 的认识及治疗方法

RA 属中医学“痹证、尪痹”范畴,中医药在长期的与疾病的斗争中积累了丰富的经验。王肯堂在《证治准绳》中曰:“痹病有风、有湿、有寒、有热……皆标也;肾虚其本也”。提出了外邪侵袭与肝肾不足在痹证发病过程中扮演者重要作用。《济生方·痹》中所言:“皆因体虚,腠理空疏,受风寒湿气而成痹也。”总体来说,病因病机可归纳为正气虚弱为本,外邪侵袭为标[16]。治疗方法主要包括中药内服、针灸、推拿等,旨在调节人体阴阳平衡、气血运行,从而达到治疗疾病的目的。

5. 中医基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗类风湿关节炎研究进展

5.1. 中医外治法

刘梨[17]等人把 45 只 SD 大鼠分为空白组、模型组、电针组、甲氨蝶呤组、PI3K 抑制剂组,干预 3 周后,检测各组大鼠足趾滑膜组织 PI3K、Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白表达水平,与模型组比较,电针组 PI3K、Akt、p-mTOR 蛋白表达量明显降低,得出结论电针可能通过降低 PI3K/Akt/mTOR 通路活性,增强自噬活性从而达到治疗类风湿关节炎的治疗效果。

郝锋[18]等人将 40 只健康 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、艾灸组、香烟灸组和药物组,每组 8 只,干预 15 d 天后,检测左后足跖滑膜组织 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达水平,艾灸组干预后左后足跖容积和滑膜组织 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达水平均低于模型组,提示艾灸能够使关节局部炎症反应与自噬活动的紊乱得到一定程度纠正,一定程度上延迟关节软骨和骨组织的破坏过程,从而缓解 RA 局部症状,发挥治疗 RA 的生物学效应,而这可能是通过降低 PI3K/Akt/mTOR 通路活性实现的。

5.2. 中药提取物对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响

湖北枫杨是一种在民间常用于治疗风湿性疼痛的土家药,吴昊[19]等人通过对观察湖北枫杨的提取物湖北枫杨总黄酮不同剂量组对人类风湿成纤维细胞样滑膜细胞迁移和侵袭的影响,得出结论湖北枫杨总黄酮治疗 RA 的可能机制是调控 PI3K/Akt 通路。

黄凤玉[20]等通过网络药理学研究方法结合体外实验显示草乌甲素能够显著降低 PI3K 和 p-Akt/Akt 的蛋白表达,提示草乌甲素可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路来抑制破骨细胞分化,减轻关节的损伤,缓

解 RA 病情。

黄芩素为唇形科植物黄芩的主要药理活性成分之一,属于黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤等药理作用,黄芩素能够降低胶原诱导性关节炎大鼠的关节炎指数评分,减轻大鼠关节滑膜炎炎症浸润[21]。通过实验检测黄芩素干预后的 SW 982 细胞的存活率和集落形成情况显示黄芩素可剂量依赖性地阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进细胞凋亡,抑制细胞迁移,可能成为未来治疗类风湿关节炎的候选药物[22]。

雷公藤红素是从雷公藤中提取的一种醌甲基化三萜类化合物,临床上主要用于 RA、肾病综合征、自身免疫性肝炎等疾病的治疗[23]。Junjie Yang 等人把胶原诱导性关节炎(Collagen-Induced Arthritis, CIA)小鼠分为雷公藤红素低、中、高剂量组、甲氨蝶呤组和模型组,在经过干预后观察小鼠关节的肿胀程度、细胞凋亡率及滑膜细胞中的 PI3K、Akt、mTOR 表达水平,结果提示雷公藤甲素能够抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡,达到治疗类风湿关节炎的效果[24]。

黄芪多糖是黄芪的有效成分,具有多种药理活性[25],Qingliang Meng [26]等人把大鼠滑膜细胞及原代培养的类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞与 IL-1 β 处理 4 h,再与不同浓度的黄芪多糖及 PI3K 信号传导激活剂处理,结果显示,IL-1 β 刺激后,在大鼠滑膜细胞和类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞中观察到炎症细胞因子 IL-6 和 TNF- α mRNA 水平显著增加,而经黄芪多糖处理后可减轻经过 IL-1 β 诱导的关节炎症,而经过 PI3K 信号传导激活剂胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)处理后重新激活 PI3K/Akt/mTOR 通路可部分逆转黄芪多糖诱导的细胞活力下降和细胞凋亡增加。说明黄芪多糖能够阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进自噬,从而抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖,抑制促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的产生,达到治疗类风湿关节炎的效应。

藤黄酸是藤黄科植物藤黄的活性成分之一,对多种肿瘤细胞如人乳腺癌 MCF-7 和人肝癌 BEL-7402 细胞的增殖均有抑制作用[27]。用不同浓度的藤黄酸处理胶原诱导型关节炎大鼠后,可显著抑制大鼠右足肿胀程度,提高痛阈,降低临床关节炎评分。通过分析细胞中 P-Akt、P-mTOR 水平,表明藤黄酸在 RA 大鼠中的抗炎作用是通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发生的[28]。

马钱子总生物碱,提取自马钱子科植物种子,具有祛风湿,通经络等功效,被许多医家应用于类风湿关节炎的治疗中,如马钱子中药复方制剂[29]。孙大芳[30]等对关节炎的大鼠的实验显示马钱子总生物碱组与 PI3K 抑制剂组均能使关节软骨炎症反应减轻,降低大鼠滑膜组织炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 水平,而马钱子生物碱组 + PI3K 激活剂组对大鼠的软骨保护作用被部分逆转,说明马钱子生物碱似乎可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而缓解 RA 大鼠炎症。

5.3. 中药复方对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响

程氏蠲痹汤出自新安医家程国彭《医学心悟》[31],研究发现程氏蠲痹汤能够使细胞中 PI3K、Akt 和 mTOR 的 mRNA 的水平降低,PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 蛋白的表达下调,提示其可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活减轻关节炎症[32]。

《金匱要略》中的乌头汤,其由麻黄、芍药、黄芪、炙甘草、川乌组成,主治“病历节不可屈伸,疼痛”。一系列研究发现乌头汤可以改善类风湿关节炎患者的病情,与西药联合使用时减少西药用量,降低相关炎症指标水平[33]-[35]。研究发现,乌头汤可以类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞中促血管生成因子的表达,抑制滑膜组织中的血管生成,而通过网络药理学分析及体内外实验验证,提示乌头汤对类风湿关节炎的治疗机制可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路实现的[36]。

新风胶囊由黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤组成,对经弗氏完全佐剂诱导患有关节炎的大鼠干预后,

发现新风胶囊干预后大鼠滑膜组织中 PI3K、Akt、mTOR 表达水平降低,说明新风胶囊可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路减轻关节炎大鼠炎症,降低滑膜细胞的自噬水平,且药物毒性不及来氟米特[37]。

金乌健骨胶囊是在苗医学理论的指导下,根据“痹毒”理论精心配伍而成,其成分包括金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、三七粉、小花清风藤、白芍、姜黄等多种药材,经过临床研究证实,金乌健骨胶囊展现出卓越的抗炎和镇痛作用,能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,调节细胞自噬,控制 RA 的发生发展,最终达到临床减轻 RA 患者滑膜炎症,缓解关节疼痛和肿胀的目的[38][39]。

6. 总结

类风湿关节炎的滑膜细胞可发生类似肿瘤样持续增生,随着炎症的进展,可刺激血小板微颗粒向关节腔内释放血小板活化产物,进而激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制细胞自噬,中医在 RA 治疗中的优势在于独特的辨证论治体系和丰富的临床经验,近些年中医基于 PI3K/Akt/mTOR 通路治疗 RA 的研究取得了一些进展,为中医治疗 RA 提供了新的理论支持依据,但在研究过程仍存在一些不足之处:(1) 中药的制备和质量控制存在差异,不同的来源、不同的制备方法可能影响中药的有效成分;(2) 中医注重辨证论治,需根据每个患者的具体情况制定个性化的治疗方案,而在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的研究中,未能体现辨证论治理念;(3) 目前的研究多以细胞和动物实验为主,缺乏大规模的临床验证,中药在 RA 患者体内涉及的信号通路有待进一步研究;(4) 目前研究多局限于单一通路,对于不同信号通路之间的相互作用尚未明确。随着研究的进展,中医药势必会在 RA 的治疗中大放异彩。

基金项目

云南省 2020 年高层次中医药人才培养对象(项目编号:[2021] 1)。

参考文献

- [1] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.
- [2] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.
- [3] 谷景荣, 龚丽. 老年类风湿关节炎患者残疾接受度及自我管理行为的相关性研究[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(19): 1818-1820.
- [4] 谢文慧, 张卓莉. 类风湿关节炎药物治疗新进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2111-2115.
- [5] Hwang, S., Chae, J., Kwak, A., Lee, M. and Shim, J. (2020) Alternative Options for Skin Cancer Therapy via Regulation of AKT and Related Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6869. <https://doi.org/10.3390/ijms21186869>
- [6] 郭月丽, 章涛, 梅序桥. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与类风湿关节炎的相关性[J]. 广东医学, 2017, 38(14): 2176-2179.
- [7] Mizushima, N. and Komatsu, M. (2011) Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*, **147**, 728-741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
- [8] 孟明, 梁红格, 方皓, 等. PI3K/Akt/mTOR 通路自噬在类风湿关节炎滑膜细胞增生中的意义[J]. 医学研究与教育, 2013, 30(5): 69-74.
- [9] Na, E.J., Nam, H.Y., Park, J., Chung, M.A., Woo, H.A. and Kim, H. (2017) PI3K-mTOR-S6K Signaling Mediates Neuronal Viability via Collapsin Response Mediator Protein-2 Expression. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, Article No. 288. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00288>
- [10] Luo, X., Qiu, Y., Dinesh, P., Gong, W., Jiang, L., Feng, X., et al. (2021) The Functions of Autophagy at the Tumour-Immune Interface. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 2333-2341. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16331>
- [11] 任燕群, 王小乐, 刘桐, 等. 麻芍平喘汤通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制气道上皮细胞自噬[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 88-95.

- [12] Kim, T., Choi, S.J., Lee, Y.H., Song, G.G. and Ji, J.D. (2012) Combined Therapeutic Application of mTOR Inhibitor and Vitamin D3 for Inflammatory Bone Destruction of Rheumatoid Arthritis. *Medical Hypotheses*, **79**, 757-760. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.08.022>
- [13] Malemud, C.J. (2015) The PI3K/Akt/PTEN/mTOR Pathway: A Fruitful Target for Inducing Cell Death in Rheumatoid Arthritis? *Future Medicinal Chemistry*, **7**, 1137-1147. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.55>
- [14] 孙广瀚, 朱俊, 许霞, 等. 程氏蠲痹汤通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路激活减轻胶原蛋白诱导关节炎(CIA)大鼠炎症[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(11): 961-966.
- [15] Carlson, C.B., Robers, M.B., Vogel, K.W. and Machleidt, T. (2009) Development of Lanthascreen™ Cellular Assays for Key Components within the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *SLAS Discovery*, **14**, 121-132. <https://doi.org/10.1177/1087057108328132>
- [16] 田杰祥, 陶永明, 王钢, 等. 中医药治疗类风湿关节炎滑膜炎的机理研究进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(3): 122-124.
- [17] 刘梨, 龚志贤, 李鑫, 等. 电针对类风湿性关节炎大鼠足趾滑膜组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 995-998.
- [18] 郝锋, 吴立斌, 胡骏, 等. 艾灸对类风湿性关节炎模型大鼠足趾滑膜组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40(11): 1211-1216.
- [19] 吴昊, 陈国庆, 卢曼, 等. 湖北枫杨总黄酮通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制成纤维细胞样滑膜细胞的迁移和侵袭[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(1): 134-140.
- [20] 黄凤玉, 郭婉怡, 陈沛萍, 等. 基于 Src/PI3K/Akt 信号通路研究草乌甲素抑制类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1438-1445.
- [21] 沈晓庆, 王晶, 李婷君. 汉黄芩素对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及对 NLRP3 炎症小体的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 26-30.
- [22] Zhang, X., Guan, X., Piao, Y., Che, X., Si, M. and Jin, J. (2022) Baicalein Induces Apoptosis of Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts through Inactivation of the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 3643265. <https://doi.org/10.1155/2022/3643265>
- [23] 崔东晓, 乐世俊, 徐项巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6913-6921.
- [24] Yang, J., Liu, J., Li, J., Jing, M., Zhang, L., Sun, M., et al. (2022) Celastrol Inhibits Rheumatoid Arthritis by Inducing Autophagy via Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **112**, Article ID: 109241. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109241>
- [25] 孙文星, 黄万新, 刘传慧, 等. 黄芪多糖通过 PI3K/AKT/mTOR 促进激素性骨质疏松症大鼠成骨细胞增殖[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 35-40.
- [26] Meng, Q., Du, X., Wang, H., Gu, H., Zhan, J. and Zhou, Z. (2017) Astragalus Polysaccharides Inhibits Cell Growth and Pro-Inflammatory Response in IL-1 β -Stimulated Fibroblast-Like Synoviocytes by Enhancement of Autophagy via PI3K/AKT/mTOR Inhibition. *Apoptosis*, **22**, 1138-1146. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1387-x>
- [27] 高俊, 程卉, 李庆林. 新藤黄酸通过 PTEN-PI3K/AKT/VEGF/eNOS 信号通路干预人脐静脉内皮细胞血管生成的研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 81-87.
- [28] Wu, X., Long, L., Liu, J., Zhang, J., Wu, T., Chen, X., et al. (2017) Gambogic Acid Suppresses Inflammation in Rheumatoid Arthritis Rats via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 7112-7118. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7459>
- [29] 黄倩倩, 王涛, 康琪, 等. 马钱子中药复方制剂治疗类风湿关节炎的效益风险评价研究[J]. 中草药, 2021, 52(2): 495-506.
- [30] 孙大芳, 牛志尊, 张仕玉, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探究马钱子总生物碱对类风湿性关节炎大鼠的作用及机制[J]. 中国现代中药, 2023, 25(12): 2521-2527.
- [31] (清)程国彭. 医学心悟[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.
- [32] 孙广瀚, 许霞, 万磊, 等. 程氏蠲痹汤通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号轴促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞的自噬[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(11): 1726-1731.
- [33] 王涛, 林静, 狄舒男, 等. 乌头汤及其拆方对 116 例寒湿型类风湿性关节炎临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 145-146.
- [34] 王涛, 林静, 狄舒男, 等. 乌头汤及其拆方对 60 例寒湿型类风湿性关节炎 TNF- α 、IL-6 的临床疗效观察[J]. 中

- 医药学报, 2016, 44(1): 85-87.
- [35] 李蓉, 徐瑞令, 郭润彪, 等. 乌头汤合追风透骨丸治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(2): 7-9.
- [36] Ba, X., Huang, Y., Shen, P., Huang, Y., Wang, H., Han, L., *et al.* (2021) WTD Attenuating Rheumatoid Arthritis via Suppressing Angiogenesis and Modulating the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 696802. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.696802>
- [37] 王亚黎, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊对佐剂性关节炎大鼠 Beclin1/PI3K-AKT-mTOR 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 464-469.
- [38] 凌益, 任妮娜, 徐晖, 等. 金乌健骨胶囊对类风湿关节炎滑膜细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 513-517.
- [39] Wang, Q., Yao, X., Xu, H., Lu, D., Huang, Y., Tang, F., *et al.* (2021) Jinwu Jiangu Capsule Affects Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Acta Biochimica Polonica*, **68**, 641-646. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5514